

THESIS

WÜRZBURG

1966

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. W. Wachsmuth

DIE ÄNDERUNGEN DES ELEKTROLYTSTOFFWECHSELS
BEIM EXPERIMENTELLEN ILEUS

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marie-Luise Eisenbarth
aus Berlin

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Würzburg 1966

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. W. Wachsmuth

DIE ÄNDERUNGEN DES ELEKTROLYTSTOFFWECHSELS
BEIM EXPERIMENTELLEN ILEUS

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marie-Luise Eisenbarth
aus Berlin

Würzburg 1966

Referent: Professor Dr. T. Hockerts

Korreferent: Professor Dr. W. Wachsmuth

Tag der Promotion: 17. 1. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

In den vergangenen Jahren ist in zahlreichen Untersuchungen zum Problem "Pathophysiologie des Ileus" Stellung genommen worden. Die Ergebnisse geben uns einen guten Einblick in Einzelprobleme dieses komplexen Geschehens. Sie lassen jedoch die Frage nach dem Ileustod noch völlig offen. Die Bearbeitung dieser Fragestellung wird auch noch durch die Tatsache erschwert, daß das Ausmaß der Veränderungen weitgehend von der Lokalisation der Darmunwegsamkeit bestimmt wird. Im klinischen Verlauf besteht nämlich ein Unterschied (WACHSMUTH), ob ein hoher oder tiefer Dünndarmileus oder selbst ein Dünn- oder Dickdarmileus besteht.

Das vollausgebildete Krankheitsbild ist durch die Intoxikation mit Gefäßinsuffizienz (WOLLHEIM) charakterisiert. Diese Veränderungen sind aber keineswegs allein verantwortlich zu machen. Im Krankheitsgeschehen sind sie zweifellos potenzierende Faktoren. Bereits HARTWELL und HOGUET (1912) fanden dann ein Überleben in ihren Experimenten, wenn die Behandlung durch Kochsalzinfusionen ergänzt worden war.

Beim hohen Dünndarmileus ist der Verlust an Chlor und Natrium und damit auch an Wasser im allgemeinen groß. Dabei ist der Verlust an Natrium besonders schwerwiegend, da kein Regulationsmechanismus bekannt ist, diese Elektrolyte zu ersetzen (HENNING und BAUMANN).

Mit dem Elektrolytverlust korreliert die Wasserverarmung. Die Menge der Körperflüssigkeit hängt bekanntlich von ihrem Ionengehalt ab, und somit ist ein Ionendefizit mit einer Eindickung des Plasmas und der Interzellularflüssigkeit vergesellschaftet. Durch den Ionenverlust kommt es zu einer Hämokonzentration, die im weiteren Verlauf zu einer Kreislaufinsuffizienz bzw. zu einem Versagen der Nieren mit Reststickstoffretention führt.

Die vorgenannten Änderungen sind beim hohen Dünndarmverschluß jedoch gering, bzw. fehlen völlig. Dann sind auch Kochsalzinfusionen ohne therapeutische Bedeutung. Diese Tatsache allein unterstreicht, daß der Ileustod nicht durch eine Noxe verursacht sein kann, sondern daß eine Summe von Einzelfaktoren sich zum Ileustod potenzieren müssen. Wie bemerkt, spielen die Elektrolytverluste zweifellos eine Rolle, aber sicherlich nicht die einzige. BOTTIN weist bereits darauf hin, daß in seinen Experimenten der Tod auch ohne Mineralverlust und ohne Erbrechen eintrat.

Als wesentlich für die Pathogenese des Ileustodes werden zur Zeit drei Mechanismen diskutiert:

1. die bakterielle Intoxikation bzw. die Autointoxikation mit hypothetischen Enterotoxinen
2. die Distension praestenotischer Darmabschnitte (WANGENSTEEN) und hierdurch verursachter sekundärer Schock
3. ein primärer Schock, der möglicherweise über visceroviscerale Reflexe ablaufen soll.

Die bakterielle Intoxikation, die jahrelang als das wesentlichste Moment des Ileustodes diskutiert worden ist (ROTH, SEULBERGER, BRANDES), hat heute gegenüber den anderen Mechanismen an Bedeutung verloren. Nach BIEBL wirken die Phenol-Indolkörper nicht im Sinne einer Ileusintoxikation. Interessanterweise gewinnen toxische Momente jedoch an Bedeutung, wenn das Versuchstier zusätzlich durch Reduzierung der Blutmenge geschädigt wurde. Dann zeigen

Transfusionsversuche von Mesenterialvenenblut aus dem Ileusdarm das typische Intoxikationsbild. (BOTTIN) Diese Befunde sprechen doch sehr dafür, daß im Rahmen der Intoxikation eine zusätzliche Schädigung, beispielsweise hypoxischer Genese, des reticulo-endothelialen Systems vorliegt, so daß hierdurch die Entgiftungskapazität der Leber eingeengt wird. Sollte sich dieser Mechanismus nachweisen lassen, so ist anzunehmen, daß über die verminderte Leberdurchblutung, wie sie ja eindeutig im Schock nachzuweisen ist, die Sauerstoffversorgung des für die Entgiftung zuständigen reticulo-endothelialen Systems vermindert wird, so daß nun die Toxine in die allgemeine Zirkulation eindringen und hier zu einer peripheren Gefäßinsuffizienz führen.

Aber auch gegen die Überdehnung praestenotischer Darmabschnitte mit reflexbedingter Hypersekretion und ungenügender Resorption (ENDERLEN und HOTZ), die WANGENSTEEN als die eigentliche Ursache für die Stoffwechselentgleisung erkannte, werden durch REIFFERSCHIED Bedenken erhoben. Er glaubt auf Grund seiner Befunde, daß im Moment der Okklusion ein Schockreflex von der Verschlußstelle aus in Gang gesetzt wird, der einen generalisierten Sympathicotonus mit Kalium-Natriumverlust der Zelle, Cholinesteraseanstieg, sowie Atonie des Magen-Darmkanals zur Folge hat. Er sieht in der Beobachtung von schweren morphologischen Veränderungen des Zwischenhirnkernegebietes, des Nucleus supraopticus und supraventricularis eine Bestätigung seiner Konzeption. Seine Interpretation kann jedoch dadurch nicht restlos überzeugen, da die vorgenannten Veränderungen nicht spezifischer Natur sind, sondern bei allen hypoxischen Zuständen angetroffen werden. Auch der Sympathicotonus wird beim Sauerstoffmangel und hierdurch vermehrten Adrenalinmobilisation vorgefunden. Hier gibt es zweifellos fließende Übergänge zu den im Experiment gefundenen Befunden beim Schock. Von LANGE und SPECHT war beim Ileus bereits 1926 ein Glykogenverlust der Leber und der Muskulatur, sowie eine Reduktion des Adrenalingehaltes der Nebennieren, gefunden worden.

Aus den zitierten Befunden ist ersichtlich, daß mannigfaltige Änderungen an den verschiedenen Organsystemen nach experimentellem Darmverschluß nachzuweisen sind, daß es aber noch nicht gelungen ist, das Bindeglied zu erkennen. Im Rahmen dieser Arbeit soll nun über Untersuchungsergebnisse berichtet werden, die bei Tieren nach experimentellem Ileus gewonnen wurden. Zur Untersuchung kamen Änderungen der Elektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium, die Analyse des Säure/Basenzustandes, sowie die Hämatokritmessung. Alle Untersuchungen wurden laufend durchgeführt und zudem versucht, Korrelationen der Änderungen mit dem Grad der Distension des Darmes aufzuzeigen.

I

METHODIK

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen wurden an 38 Hunden verschiedener Größe, Rasse und Alter gewonnen. Eine Unterbrechung der Darmkontinuität ist durch verschiedene Verfahren erreicht worden:

1. Einengen des Darmlumens mit einem Faszienstreifen
(3 x 1 cm aus der Bauchdeckenfaszie)
2. Occludieren mit einem Gummischlauch
3. Durchtrennen des Darmes und Verschließen des proximalen und distalen Stumpfes durch Tabaksbeutelnähte.

Bei den verschiedenen Verfahren zur Erzeugung eines experimentellen Ileus hat sich die Methode der Durchtrennung eines tiefen Ileumabschnittes mit anschließendem Verschuß durch Tabaksbeutelnähte oral- und zökalwärts als einziges Vorgehen bewährt. Alle anderen geschilderten Verfahren, wie Vorziehen einer Darmschlinge und Strangulation oder Einengen des Darmes mittels Seidenfäden waren unzureichend, da die Tiere entweder an einer inneren Fistel oder an einer Peritonitis vorzeitig verstarben.

NARKOSE

Der operative Eingriff wird in (Pentothal- 200 mg, Succinylcholin 10 mg) Narkose durchgeführt. Die Tiere werden intubiert und anschließend mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Stickoxydul im Verhältnis 1:2, das einem Kreislaufnarkosegerät entnommen wurde, beatmet.

OPERATIONS- UND ENTNAHMETECHNIK

Die Bauchhöhle wird durch mediane Laparatomie eröffnet und der Dünndarm ca. 15 cm oberhalb der Valvula ileocecalis mit einer der oben angeführten Methoden präpariert. Zur Blutgewinnung wird ein Katheter von der V. lienalis über die V. mesenterica superior in die V. portae vorgeführt und endständig mit einem Stöpsel verschlossen. Anschließend Versenken des Tubus unter die Cutis. Eine ähnliche Präparationstechnik wird mit der A. femoralis durchgeführt. Auch diese Sonde wird unter die Haut verlagert und eingenäht. Dann wird die Operation durch schichtweisen Wundverschluß und sterilen Verband abgeschlossen.

Nach ca. 24 Stunden erfolgen die ersten Blutentnahmen und danach im Abstand von 24 Stunden bis zum Exitus des Tieres.

II

ANALYSEN

FLAMMENPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG VON NATRIUM, KALIUM UND CALCIUM

Entnahme: Aus den Kathetern in Arterie und Vene lasse ich 2 ml Blut in vorbehandelte Zentrifugenröhrchen tropfen. Die Vorbehandlung besteht in Silikonisieren und Vorwärmen der Röhrchen im Wasserbad auf ca. 37° C. Da Hundeblood besonders leicht haemolysiert, bewährte sich dieser Versuch, die Kälte- und Kontakthaemolyse zu verhüten. Nach meinen Erfahrungen ist außerdem unmittelbares Zentrifugieren notwendig, weil ohne diese Vorkehrungen zumeist eine Trennung infolge galertigen Ausfalles des Serums nicht mehr möglich war.

Aufarbeitung und flammenphotometrische Bestimmung

Wir zentrifugieren das dem Wasserbad entnommene Blut 5 Minuten lang bei 3 500 U/min und gewinnen Serum. Nach 24 Stunden wird das Gel, das sich gebildet hat, nochmals abzentrifugiert und von dem so gewonnenen Serum 0,5 ml in ein 10 ml Meßkölbchen pipettiert. Für die Kalium- und Calciumanalysen verwendet man eine Verdünnung von 1:20, für die Natriumanalysen eine Verdünnung von 1:200. Die jeweiligen Eichlösungen sind aus den Tetrisoln "Merck" herzustellen, und die Elektrolytanalysen werden mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" durchgeführt.

HAEMATOKRITBESTIMMUNG NACH HEDIN

In je eine Tuberkulinspritze mit 0,1 ml 2% Ammoniumoxalat in physiologischer Kochsalzlösung werden 0,9 ml Blut aus jedem Katheter* gezogen und sogleich gut vermischt. Spritzt man das ungerinnbar gehaltene Blut in die geeichten Haematokritkapillaren und zentrifugiert bei 3 000 U/min, so kann das Blutkörperchenvolumen nach 30 Minuten an der Skaleneinteilung abgelesen werden.

BESTIMMUNG DES SÄURE/BASEN-ZUSTANDES NACH DEM MIKROVERFAHREN VON ASTRUP-JØRGENSEN-SANZ

Entnahme: Die Glaskapillaren für die Blutproben-Fassungsvermögen ca. 60 µl, Länge 80 mm - sind mit Heparinfluorid präpariert. Zwei Kapillaren werden mit arteriellem, zwei mit venösem Blut beschickt, indem man ein Ende mit der Blutsäule in Berührung bringt, damit das Blut ohne Luftberührung direkt in das Röhrchen fließt. Vor Verschluss der Röhrchen mit Modellierwachs wird ein kleines Stück rostfreien Stahldrahtes eingeführt. Durch mehrmaliges Hin- und Herbewegen des Drahtstückes mit einem kleinen Magneten vermischt sich das Blut mit

dem Heparinfluorid an der Kapillarwand. Es empfiehlt sich, die Probe möglichst innerhalb der nächsten Viertelstunde zur Messung weiterzuverwenden.

Reagenzien: O₂/CO₂-Mischungen in Stahlflaschen, die auf 4,0 und 8,0 % CO₂ eingestellt sind. Der Kohlendioxyddruck wird täglich berechnet aus $p \text{ CO}_2 = \frac{B - 50}{100} \times \text{CO}_2 \%$, wobei B der tatsächliche Barometerdruck in mm Hg und 50 der Dampfdruck des Wassers bei 38°C ist.

Standardpuffer - Lösung, die 1,816 g KH₂PO₄ (SØRENSEN) und 9,501 g Na₂HPO₄ · 2 H₂O (SØRENSEN) in 1000 ml wässriger Lösung enthält. Der pH bei 38°C wird zu $7,380 \pm 0,005$ angenommen (KOKHOLM 1960).

Arbeitsweise: Die Blutproben werden mit Hilfe einer Saugpumpe aus den Glaskapillaren in die Glaselektrode der Versuchsvorrichtung gesaugt. Das Potential der Glaselektrode ist pH-abhängig. Es wird gegen das Bezugspotential einer Kalomelelektrode gemessen. Als Anzeigergerät dient ein Voltmeter, das direkt in pH-Einheiten geeicht ist. Das ganze System wird durch einen Wärmemantel auf 38°C gehalten. Zunächst mißt man den aktuellen pH-Wert, anschließend die pH-Werte der Blutproben, die in der Äquilibrierungsapparatur auf zwei verschiedene bekannte CO₂-Drucke gebracht werden.

Diese drei gemessenen Größen:

aktueller pH-Wert (Normalwert 7,35 - 7,42)

pH bei p₁CO₂

pH bei p₂CO₂

ermöglichen mit Hilfe eines Nomogrammes die wesentlichen Daten des Säure/Basen-Zustandes im Blut (s. Abb. 1) zu bestimmen, nämlich:

Normalwerte

- | | |
|-------------------------------|---------------------|
| 1) aktueller pCO ₂ | 34 - 45 mmHg |
| 2) Standard-Bikarbonat | 21,3 - 24,8 mÄqu./l |
| 3) Basen-Überschuß | $\pm$ 2,3 mÄqu./l |

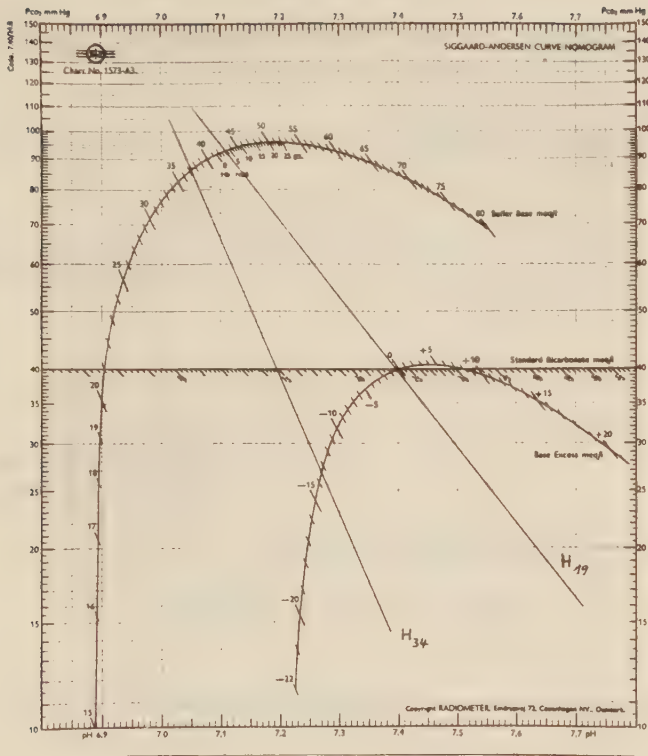


Abb. 1: Nomogramm zur Bestimmung des Säure/Basen-Zustandes.
Linksverschiebung der Geraden bei Hund 34 mit Darmver-
schluß.

Berechnung des aktuellen $p\text{CO}_2$

Nach der Äquilibration und pH-Messung bei verschiedenen CO_2 -Druk-
ken ist es möglich, den aktuellen $p\text{CO}_2$ als dritte Größe zu errechnen.

Berechnung der Bikarbonat-Konzentration

Die Berechnung beruht auf dem Massenwirkungsgesetz. HENDERSON und HASSELBALCH entwickelten daraus ihre Gleichung:

$$\frac{[A^-][H^+]}{[AH]} = k \text{ (Massenwirkungsgesetz)}$$

$$p_k = - \log k \text{ (analog dem pH - Wert)}$$

Bei einer Lösung, die gleiche Mengen der dissoziierten und der nicht dissoziierten Form enthält, ist

$$pH = p_k$$

Ist das nicht der Fall, so ist

$$pH = p_k + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \text{ (HENDERSON-HASSELBALCHSCHE Gleichung)}$$

Auf die Bikarbonat-Bestimmung angewandt:

$$pH = p_k + \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2 \cdot 0,03}$$

$$p_k = 6,10$$

Der Umrechnungsfaktor 0,03 muß eingeführt werden, wenn an Stelle von H_2CO_3 der CO_2 - Partialdruck in die Gleichung eingesetzt wird.

Aussagekraft der drei gewählten Werte

Das Standard-Bikarbonat ist eine Größe, die gesondert die metabolischen Änderungen erfassen läßt und zwar unter Ausschluß respiratorischer Einflüsse.

Definition: Das Standard-Bikarbonat ist der Gehalt des Plasmas an Bikarbonat bei einem pCO_2 von 40 mmHg des Gesamtblutes, einer Temperatur von $37^\circ C$ und vollständiger O_2 - Sättigung. Die Größe gibt das Bindungsvermögen für nicht flüchtige Säuren an.

Basen-Überschuß wurde als Definition von JØRGENSEN und ASTRUP eingeführt. Man ging davon aus, den normalen Pufferwert mit Null zu bewerten. Die positiven Werte bedeuten dann einen Überschuß an Basen, während die negativen Werte ein Defizit an Basen angeben. Auch dieser Begriff ist ein Maß für die nicht respiratorischen Schwankungen.

Den pCO₂ - Wert können sowohl metabolische als auch respiratorische Komponenten variieren.

ERGEBNISSE

In vorliegender Arbeit wird über Untersuchungsergebnisse berichtet, die bei insgesamt 38 Hunden nach Induzierung eines Ileus gewonnen worden sind. Eine Standardisierung des Schweregrades ist aus methodischen Gründen unmöglich. Es mußten darum statistische Methoden verwandt werden, um Korrelationen zwischen Elektrolytveränderungen, Beeinflussung des Säure/Basenstoffwechsels, sowie der Intensität des Ileuszustandes aufzuzeigen.

Der klinische Verlauf war in den Versuchen sehr unterschiedlich. Der Tod trat innerhalb von 2 - 5 Tagen ein. Diese Beobachtung erfordert eine individuelle Betrachtung der Ergebnisse. Um doch auch eine vergleichende Wertung zu ermöglichen, werden die Ergebnisse der Analysen des im Rhythmus von 24 Stunden entnommenen Blutes in den Tabellen nach ihrer Entnahmezeit vor dem Exitus (0 - 5 Tage) einander zugeordnet, so daß die in der Waagrechten nebeneinander stehenden Daten dem klinischen Schweregrad des Ileus besser entsprechen.

Im einzelnen konnte gefunden werden:

SERUMELEKTROLYTE

Natrium im Pfortaderblut

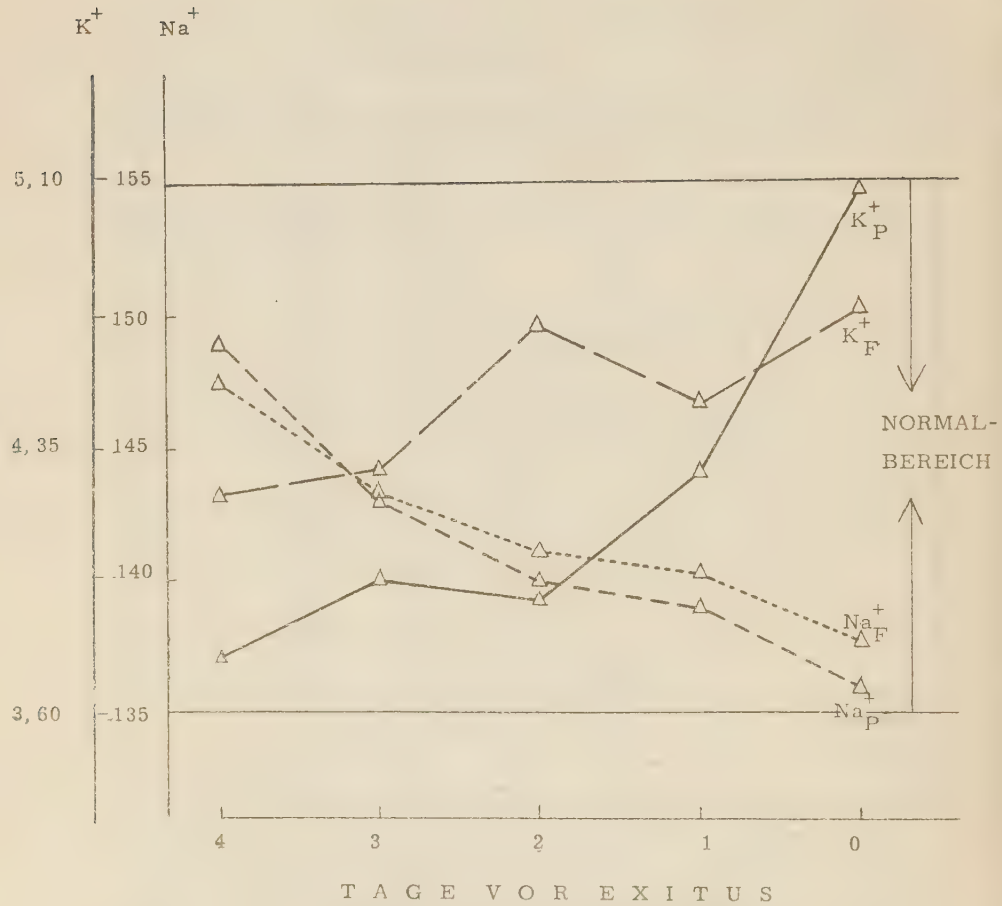
Während des Ileus kommt es zu einer stetigen Abnahme der Natriumkonzentration. Diese schwankt zwischen 151 und 124 mÄqu./l (s. Tab. 1). Die Berechnung der Mittelwerte bestätigt diese Beobachtung. Mit 143 mVal/l am Tage 3 und 136 mVal/l am Tage 0 vor Exitus sinkt der Serumspiegel zur unteren Grenze der Norm (s. Abb. 3). Durch statistische Prüfungen ("t-Test") wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten festgestellt. Der mittlere Fehler beträgt bei den zwei Werten $\pm 1,73$.

Tabelle 1
Na⁺ im Pfortaderblut in mÄqu./l

Hund Nr.	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
9			133	132	124
15				143	146
16				130	134
20		143			139
23	143	143			139
26		143	141		137
27				141	141
28	151	142	143	147	148
30				143	132
31			142	136	123
33			151	130	128
34				146	143
35				143	130
36	151	143	136	136	135
37		141	139	143	135
Mittelwerte	149	143	140	139	136
n	3	6	7	12	15
SE		1,73	2,20	1,73	1,73

Tabelle 2
Na⁺ im Blut d. A. fem. in mÄqu./l

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte	147,5	143,428	141,125	140,36	136,786
n	2	7	8	11	14
SE		1,13389	0,81284	1,57538	1,2281



——— K^+ [mÄqu. /l] im Pfortaderblut ——— K^+ [mÄqu. /l] im Blut
 der A. femoralis
 - - - - Na^+ [mÄqu. /l] im Pfortaderblut - - - - Na^+ [mÄqu. /l] im Blut
 der A. femoralis

Abb. 2: Der Natrium- und Kaliumspiegel in A. femoralis und Pfortaderblut im Verlaufe des experimentellen Ileus am Hund.

Natrium im Blut der A. femoralis

Der Natriumspiegel entspricht den im Pfortaderblut beschriebenen Veränderungen, wie aus Tab. 2 und Abb. 2 hervorgeht.

Kalium im Pfortaderblut

Das Serumkalium verhält sich umgekehrt zur Natriumkonzentration. In Abhängigkeit von der Schwere, d. h. in unserem Falle von der Zeit, ergibt sich eine signifikante Zunahme, die am Tage 0 vor Exitus die obere Grenze der Norm erreicht (s. Tab. 3). Bei einigen Einzelbeobachtungen kommt dieser Anstieg besonders deutlich zum Ausdruck. Mit der Mittelwertberechnung wird bei einem Anstieg von 3,982 mVal/l am Tage 3 auf 5,087 mVal/l am Tage 0 vor Exitus ein eindeutig signifikanter Unterschied festgestellt.

Kalium im Blut der A. femoralis

Der Anstieg der Kaliumkonzentration ist arteriell wesentlich geringer als im portalen Blut, dennoch kann man diesen sowohl im Gesamtbild der Einzelwerte, als auch im Verhalten der Mittelwerte erkennen (s. Tab. 4).

Calcium im Pfortaderblut und im Blut der A. femoralis

In den Einzelwerten finden sich nur geringe Schwankungen, die innerhalb der methodischen Fehlerbreiten liegen. Den gefundenen geringen Verminderungen der Mittelwerte um 0,4 mVal/l (s. Tab. 5) kann keine Bedeutung beigemessen werden.

HÄMATOKRIT

Wie aus den Tabellen 6 - 7 hervorgeht, verhält sich das Gesamtzellvolumen des Blutes zwischen 39,5 und 44,5 %.

Tabelle 3
K⁺ im Pfortaderblut in mÄqu. /.

Hund	Tage vor exitus				
Nr.	4	3	2	1	0
9			3,66	4,24	8,18
15				3,66	4,19
16				4,75	4,24
20		3,73		4,29	4,65
23		3,63			7,1
26		4,09			4,35
27				3,94	4,29
28	3,53	4,04	4,40	4,40	4,09
30			3,84	4,14	4,60
31			2,86	3,22	4,12
33			3,73	4,86	5,62
34				4,45	4,96
35				4,24	5,68
36	3,99	4,14	4,55	4,81	5,42
37			4,24	4,45	4,75
Mittelwerte	3,759	3,982	3,928	4,291	5,087
n		5	7	13	15
SE		0,0992	0,225	0,133	0,305

Tabelle 4
K⁺ im Blut d. A. fem. in mÄqu. /l

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte	4,215	4,29	4,609	4,4858	4,7478
n	2	6	8	12	14
SE		0,2071	0,39163	0,2319	0,2605

Tabelle 5

Ca⁺⁺ im Pfortaderblut und im Blut der A. femoralis in mÄqu. /l

Tage vor exitus	Mittelwerte	
	Pfortader	A. femoralis
3	4,8	4,8
2	4,7	4,76
1	4,6	4,56
0	4,4	4,55

Tabelle 6

Haematokrit des Pfortaderblutes in %

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte		41,0	42,375	43,276	41,538
n		7	8	13	13
SE		1,44735	2,797	1,8894	1,5343

Tabelle 7

Haematokrit des Blutes aus der A. fem. in %

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte		39,5	42,714	44,5	41,0
n		7	7	10	13
SE		1,115	2,514	1,258	1,459

Tabelle 8

Aktueller p_H -Wert und Standard-Bikarbonat im Pfortaderblut
und im Blut der A. femoralis

Tage vor exitus	Mittelwerte			
	Akt. p_H -Wert		St. -Bikarbonat	
	Pfortader	A. fem.	Pfortader	A. femoralis
3	7,303	7,37	18,88	18,42
2	7,291	7,34	17,80	18,51
1	7,275	7,35	17,37	18,23
0	7,327	7,37	18,104	18,91

Tabelle 9

Basen-Überschuß im Blut d. A. fem. in mÄqu. /l

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte	10,8	7,557	7,67	7,15	6,729
n	2	7	7	10	12
SE		0,9776	1,44547	0,72957	1,0658

Tabelle 10
Basen-Überschuß im Pfortaderblut in mÄqu./l

Hunde Nr.	4	3	2	1	0
9			-3,0	-9,3	-11,0
15				-5,0	-6,2
16		-9,5	-10,0	-10,0	-5,8
20		-3,2		-8,5	-8,0
23		-4,2			-8,8
26		-4,7			-4,2
27				-12,6	-16,4
28	-7,8	-10,8	-9,4	-10,8	-7,0
30					-9,0
31			-7,0	-5,0	-4,6
33			-9,3	-4,5	-7,1
34				-9,7	-13,4
35				-8,8	-3,5
36	-9,4	-8,3	-11,0	-8,0	-7,3
37		-9,0	-6,3	-8,5	
Mittelwerte		-7,1	-8,0	-8,39	-8,02
n		7	7	12	14
SE		1,13263	1,0413	0,70415	0,95785

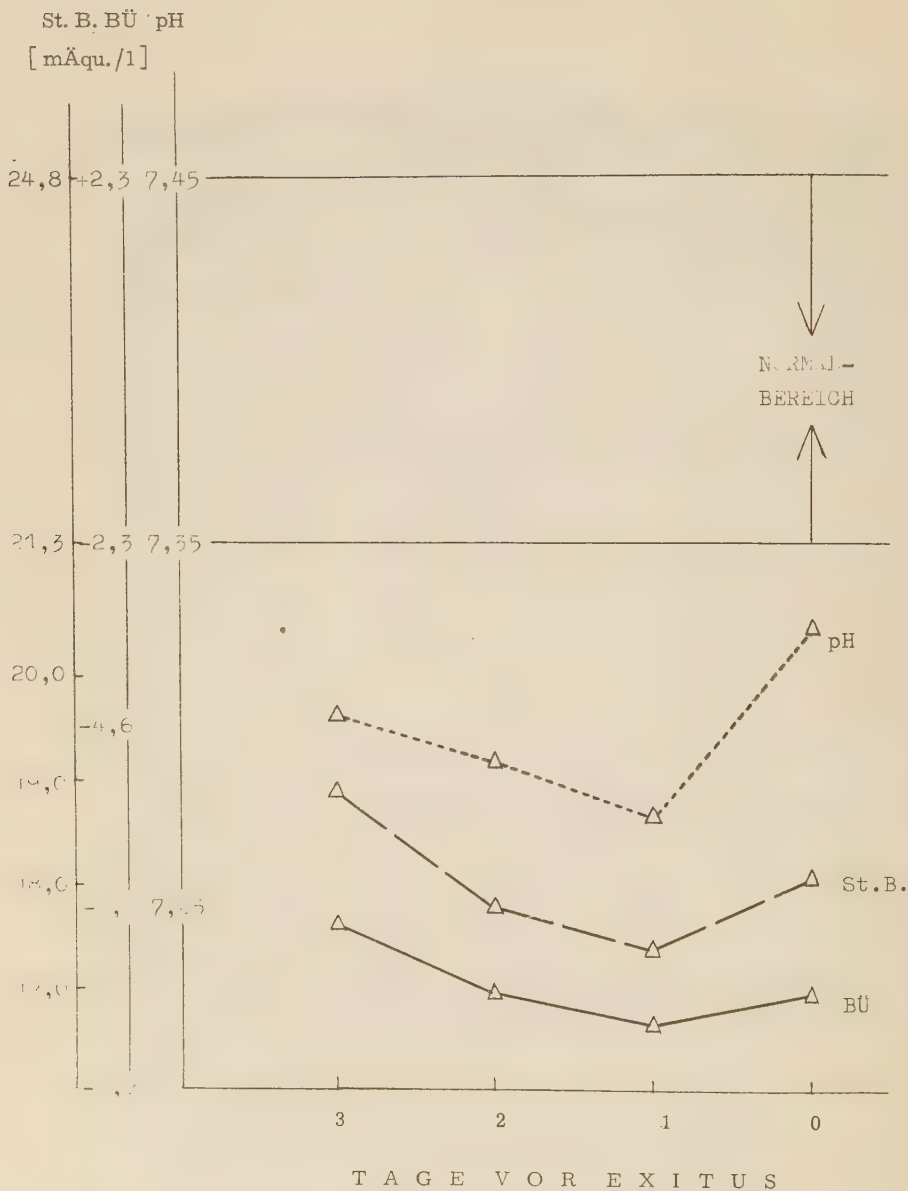


Abb. 3: Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß und pH-Wert im Pfortaderblut in Beziehung zum zeitlichen Ablauf des Darmverschlusses.

SÄURE/BASENZUSTAND

Aktueller pH-Wert, Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß

Im Pfortaderblut sinkt der aktuelle pH-Wert (Tab. 8) von pH 7,303 am Tage 3 auf 7,275 am Tage 1 vor Exitus ab. Der Wert steigt jedoch am letzten Tage wiederum an. Eine gleiche Tendenz finden wir auch beim Bikarbonat und Basen-Überschuß wie Abbildung 3 veranschaulicht. Im arteriellen Blut ist keine eindeutige Gesetzmäßigkeit zu erkennen (s. Tab. 8 und 9).

Wie der pH-Wert, so zeigen auch das Standard-Bikarbonat mit 17,37 bis 18,91 mVal/l in den Mittelwerten und der Basen-Überschuß (s. Tab. 10) mit -10,8 bis -6,729 mVal/l Verschiebungen in Richtung einer acidotischen Stoffwechselreaktion. Um die Korrelationen zwischen Acidose und dem Milchsäurespiegel des Blutes zu prüfen, werden die Werte für Basen-Überschuß und Laktat graphisch in Beziehung (s. Abb. 4^{*)}) gesetzt. Die Steigung der Regressionsgeraden durch die Mittelwerte beträgt bei beiden $b = \text{ca. } 0,3$.

CO₂-Druck im Pfortaderblut

Zu diesen Versuchen wurden Ergebnisse, die an 5 Tagen gewonnen wurden, statistisch ausgewertet. Dabei ergibt sich ein Druckabfall in den Mittelwerten von ca. 7 mmHg (s. Abb. 5). Diese Reduzierung wird in den Einzelwerten besonders deutlich. (s. Tab. 11). Am Tage 0 liegen von 14 Messungen 7 zum Teil beträchtlich unterhalb der Norm. Die Abbildung 6 demonstriert die Verhältnisse des Säure-Basenzustandes am Tier 9. Aus dieser Abbildung geht auch gleichermaßen die gute

^{*)} Die Laktatwerte wurden am gleichen Versuchskollektiv gewonnen und sind der Dissertation von L. NEUBAUER entnommen worden.

Korrelation zwischen aktuellem pH und $p\text{CO}_2$ hervor. Diese Beziehung erklärt bei Gegenüberstellung der Ergebnisse in Abb. 6 und 3 den relativ steileren Anstieg des pH am letzten Krankheitstag im Vergleich zu Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß. Im arteriellen Schenkel ist die Zunahme des pH ante finem aus dem gleichen Grunde weniger deutlich.

CO_2 -Druck im Blut der A. femoralis

Im Blut der A. femoralis finden wir entgegengesetzte Verhältnisse (Abb. 5 und Tab. 12). Die Kurve zeigt eine steigende Tendenz von 5 mmHg unter dem Normalbereich zu höheren Werten. Die arteriellen und venösen Werte, die am 3. Tag vor Exitus noch einen signifikanten Unterschied aufwiesen, werden annähernd gleich.

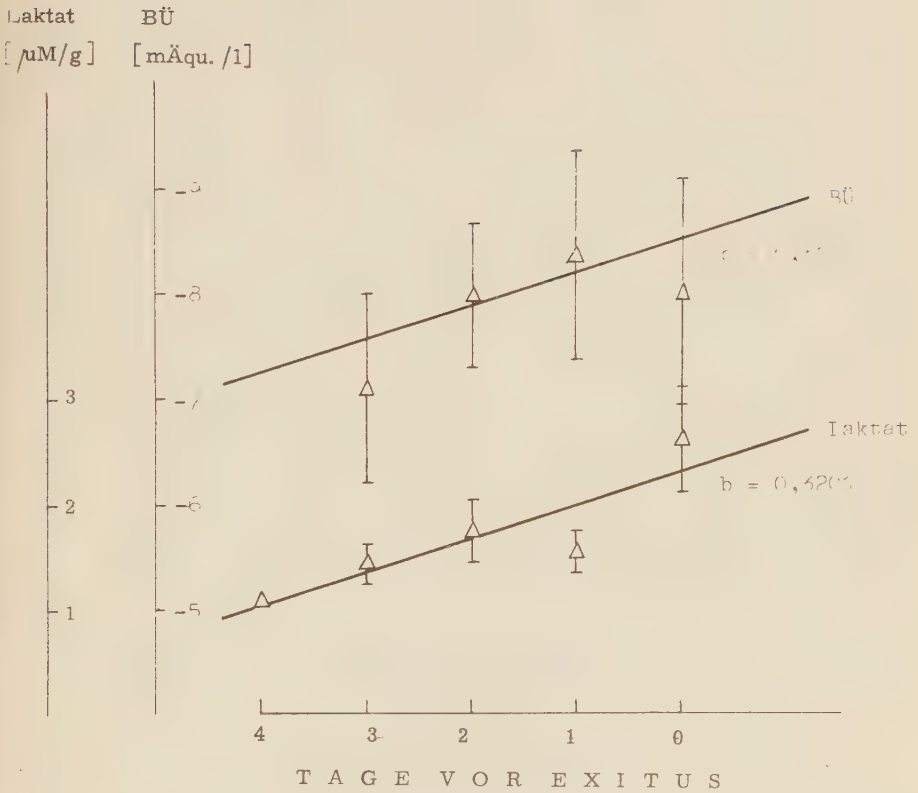


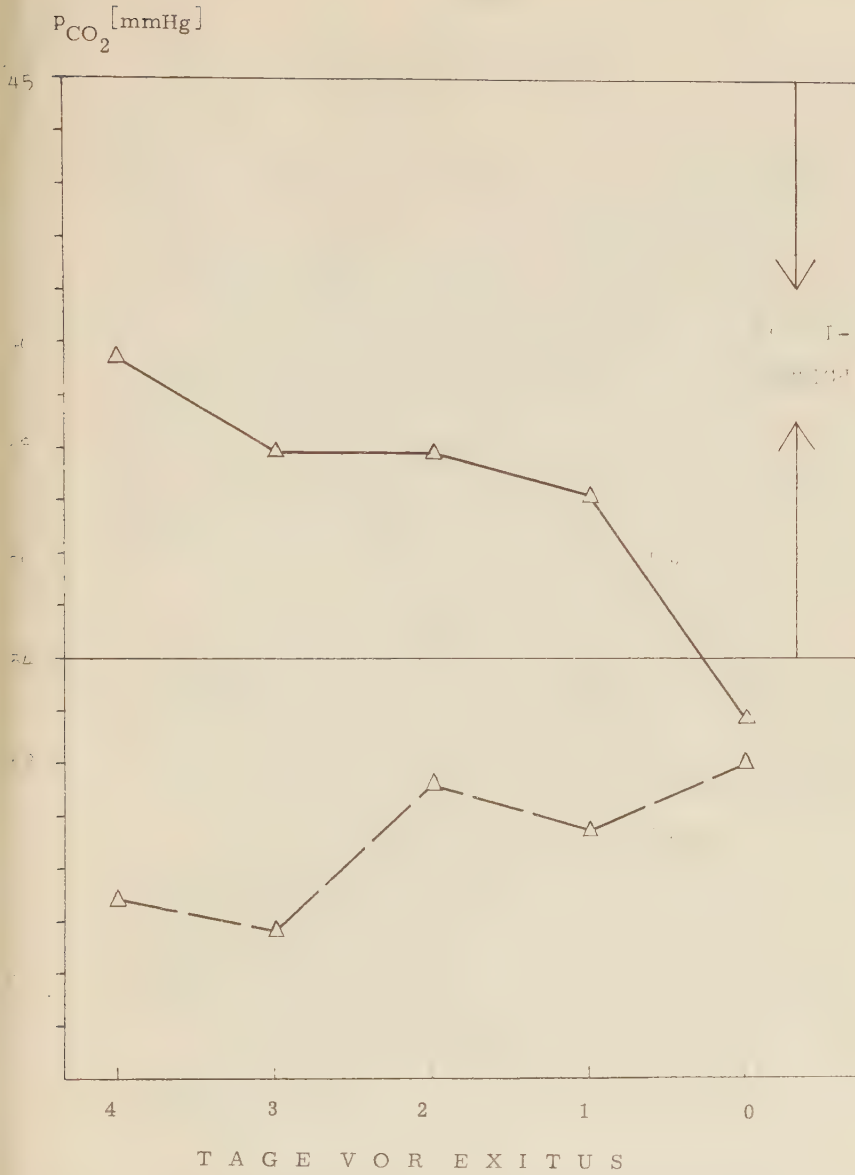
Abb. 4: Regressionsgeraden zu den Mittelwerten von Basen-Überschuß und Laktat im Pfortaderblut. $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes.
 s. Fußnote auf S. 21

Tabelle 11
pCO₂ im Pfortaderblut in mmHg

Hund Nr.	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
9			50,0	46,7	27,5
15				36,5	32,0
16		33,3	35,5	43,0	36,0
20		51,0		32,3	46,8
23		41,0			42,8
26		40,0			26,75
27				22,75	14,75
28	39,25	37,5	51,0	41,0	44,2
30					21,5
31			35,5	40,9	33,0
33			22,5	36,75	31,0
34				38,0	27,5
35				38,0	46,5
36	40,1	32,5	47,0	31,0	30,0
37		30,3	31,5	38,0	
Mittelwerte	39,675	37,943	37,95	37,075	32,878
n	2	7	8	12	14
SE		2,64515	3,64497	1,7959	2,548

Tabelle 12
pCO₂ im Blut der A. fem. in mmHg

	Tage vor exitus				
	4	3	2	1	0
Mittelwerte	29,375	28,8428	31,657	30,725	32,04166
n	2	7	7	10	12
SE		2,8164	1,75	1,98655	2,635



— p_{CO_2} in der Pfortader — p_{CO_2} in der A. femoralis

Abb. 5: Verhalten des CO_2 -Druckes in Pfortader und A. fem. bei den Ileushunden

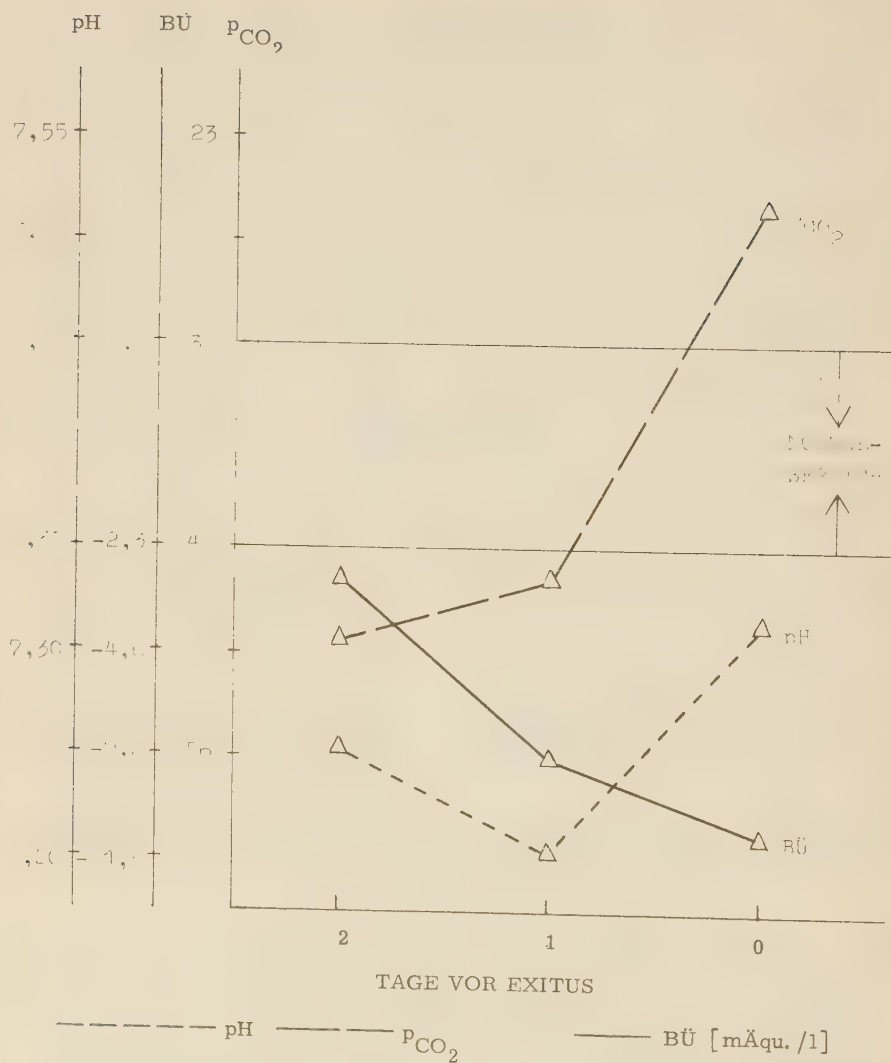


Abb. 6: Einzelwerte des Säure/Basen-Zustandes bei Hund 9 im Laufe des Krankheitsgeschehens

DISKUSSION

Das allen Ileusformen gemeinsame pathophysiologische Substrat ist die Störung der Darmpassage. Hierdurch kommt es im Verlauf der Krankheit zu einer Erweiterung von Darmabschnitten oberhalb des Verschlusses oder der Einengung. Im allgemeinen wird beim Ileus die Dehnung im Vordergrund stehen, im Gegensatz zur Darmstenose, da die Zeit bis zur muskulären Hypertrophie nicht ausreichend ist. Die Darmwand ist entsprechend der Dehnung verdünnt und das Lumen mit Gas und Flüssigkeit gefüllt. Besonders gasreich findet man den Darm beim Colonverschluß. Beim Strangulationsileus kommt zu den genannten Befunden noch die Abflußbehinderung in den venösen Gefäßen hinzu, die naturgemäß auch Rückwirkungen auf die Blutversorgung und den Stoffwechsel des befallenen Darmabschnittes haben muß. Infolge tiefgreifender Änderungen mit Folgen der Dehnung entsteht also eine Wandlung der morphologischen und der funktionellen Einheit des Darmkanals (WACHSMUTH). Diese komplexen Störungen müssen zu einer generalisierten Schädigung des Gesamtorganismus führen. Aus der lokalen Störung in der Darmwegsamkeit wird die Ileuskrankheit des gesamten Organismus (WACHSMUTH). Damit ist die bislang völlig ungeklärte Frage nach dem Ileustod jedoch nicht beantwortet.

Aus den zahlreichen Theorien heben sich drei besonders heraus, da diese am ehesten pathophysiologisch zu begründen sind: REIFFERSCHIED vermutet einen von der Verschlußstelle ausgehenden primären Schock. WANGENSTEEN akzeptiert nur die Darmdistension als Folge der mechanischen Behinderung. Die Diskussion über eine Bakterieninvasion bzw. Intoxikation mit ileusspezifischen Toxinen ist bis heute nicht verstummt.

Ganz ohne Zweifel kommt der Darmdistension eine besondere Rolle im pathogenetischen Geschehen des Ileus zu. Beim hohen Dünndarmileus ist diese relativ gering, weil sich der Darm durch Erbrechen

ständig entleert. Diese Selbstheilung kann in den unteren Abschnitten jedoch nicht erfolgen. Infolgedessen kommt es durch Ansammlung von Flüssigkeit und Gas zu einer zunächst beträchtlichen Dehnung, allerdings auch Tonisierung des praestenotischen Abschnittes. Diese führt nun zu einer Zunahme der Peristaltik. Die Darmmechanik wird bekanntlich autonom über mechanische, chemische oder nervale Faktoren gefördert oder gehemmt. Bei Steigerung des Innendruckes an umschriebener Stelle kontrahiert sich der Darm duodenalwärts, um coecalwärts zu erschaffen. Dieser Vorgang steht in Abhängigkeit zur Grundspannung, da der Reizerfolg vom Tonus abhängig ist. Bei hohem Tonus infolge Überwiegens des Nervus vagus genügen geringe Füllungsdrucke, um eine lebhafte Peristaltik auszulösen. Ein niedriger Tonus bei Vorherrschen sympathischer Impulse führt zur Atonie der Darmmuskulatur, und selbst erhebliche Dehnungsreize bzw. Füllung des Darmes können keine peristaltischen Wellen auslösen.

Das Acetylcholin wirkt als Transmitter der parasymphathischen Erregungen am stärksten auf die Motorik. Es erzeugt eine Amplitudenerhöhung sowie eine Frequenzbeschleunigung. Aber auch das Cholin, welches im Darm in großen Mengen anfällt, hat noch bei Konzentrationen von 10^{-6} deutliche peristaltiksteigernde Effekte (REIN-SCHNEIDER).

Serotonin wirkt auf die glatte Muskulatur des Magen-Darmtraktes ähnlich wie das Acetylcholin. Diese Substanz ist beim Ileus ins ofern von Bedeutung, als sein Abbau über das gleiche Fermentsystem wie der von Katecholaminen erfolgt. Es wäre zumindest denkbar, daß Adrenalin infolge anderweitiger Fermentbindungen vermehrt lokal wirksam ist und so in die Zirkulation eintreten kann. Wie bereits ausgeführt, hemmen Sympathicuserregungen und damit Noradrenalin und ähnliche Verbindungen die Peristaltik. Von ausschlaggebender Bedeutung für die Darmmechanik scheint dementsprechend der Grundtonus der Darmmuskulatur zu sein.

In den eigenen Versuchen sollte zur Frage des pathogenetischen Mechanismus erneut Stellung genommen werden. Nach experimentell induziertem Darmverschluß kommt es auch zu einem Anstieg der Milchsäurekonzentration. Die Änderung ist zeitabhängig, d. h. in unseren Versuchen vom Grad der Distension.

Der negative Basen-Überschuß - das Basendefizit in mVal/l Blut - steigt um ca. 100% mehr an, als dem Milchsäureanstieg entsprechen würde. Daraus ist zu folgern, daß entweder zusätzlich andere fixe Säuren gebildet werden, oder aber, was wahrscheinlicher ist, ein Alkaliverlust eintritt. Erfahrungsgemäß macht die Milchsäure den weitaus größten Anteil an organischen Säuren aus. Andererseits ist der Alkaliverlust gesichert. Die Bilanz sieht nun folgendermaßen aus und zwar vom 3. Tag nach experimentellem Ileus bis zum Exitus:

Natrium	- 8,7 mVal/l
Kalium	+ 1,1 mVal/l
Nettoalkaliverlust	- 7,6 mVal/l Blut

Im Säure/Basengleichgewicht wirkt sich der Verlust an Alkali in gleicher Weise aus wie die Vermehrung an fixen Säuren. Somit ist zu der Laktatvermehrung von 1 mVal/l der Alkaliverlust zu addieren. Damit kann ein Basendefizit von 8,6 mVal/l Blut errechnet werden. Diesem Wert steht jedoch ein negativer Basen-Überschuß von ca. 2 mVal/l gegenüber. Die effektive Differenz liegt bei 6,6 mVal/l und muß wohl über den Chlorverlust gedeutet werden. Im Sinne der Homöostase darf der Verlust als durchaus sinnvoll angesehen werden.

Betrachten wir die dargestellten Befunde im Hinblick auf den pathogenetischen Mechanismus, so ist folgende Interpretation möglich:

Die Ursache für den Milchsäureanstieg ist die lokale Hypoxie. Nach HUCKABEE ist der Milchsäure/Brenztraubensäure-Quotient bzw. das zugehörige Redoxpotential repräsentativ für die intrazellulären Verhältnisse. Eine Senkung des Potentials, wie sie unsere Versuchsreihe ergab, ist danach beweisend für eine Hypoxie. Das Zustandekommen dieser O₂-Mangelsituation beim Ileus erklärt sich durch Überdehnung des praestenotischen Abschnittes.

Nach den vorgelegten Befunden wird im Pfortaderblut ein stärkerer negativer Basen-Überschuß festgestellt als vergleichsweise in der arteriellen Zirkulation. Für Natrium und Kalium konnte eine ähnliche Differenz jedoch nicht beobachtet werden. Wir sind befugt anzunehmen, daß primär der Darm hypoxisch geschädigt wird und damit den Anstoß für die übrigen Effekte auslöst. Nach DARBY, NAHAS, LILLEHEI, HÖKFELT und ZIMMERMANN wird eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration mit Ausschütten von Katecholaminen beantwortet. Eine Acidose führt zudem über die Transmineralisation zu einer Freisetzung von Kalium. Eine Steigerung von extrazellulärem Kalium und folglich Senkung des intra-extrazellulären Gradienten entspricht nun im Sinne der Deutung des Membranpotentials als reines Kaliumpotential nach der Nernstschen Gleichung

$$E = \frac{R \times T}{F} \times \frac{\log K \text{ außen}}{\log K \text{ innen}}$$

einer Verminderung des Ruhepotentials. Das hat eine Depolarisation mit Erregbarkeitsminderung zur Folge. Ferner sollte berücksichtigt werden, daß jede Form von Hypoxie zu einer Verarmung der Zelle an ATP führt (GERLACH, FLECKENSTEIN, JANKE) und damit auch der Energiedonator für die Kaliumpumpe, die den Gradienten aufrechterhält, vermindert ist. Es kommt zur Darmatonie.

Die Diskrepanz der Kaliumwerte in der Klinik und im Experiment lassen sich zwanglos deuten. Im Experiment ist der Ileus relativ tiefsitzend, und die Tiere erbrechen nicht. Sind in unseren Experimenten Fisteln aufgetreten, so wurde die Hyperkaliämie kompensiert und auf normale Werte reduziert. Im Gefolge dieser Komplikation normalisieren sich ebenfalls die Laktatwerte, bzw. die entsprechenden Veränderungen des Säure/Basenhaushaltes. In diesem Sinne sind auch die Ergebnisse der Sondenbehandlung nach WANGENSTEEN und ihre günstigen Effekte auf die Klinik des Ileus zu deuten, indem der Kalium- bzw. Säureüberschuß durch Erbrechen oder Absaugen beseitigt wird. Beim akuten Ileus - wie im Experiment - kommt es sehr schnell zu einem Versagen der Nierenleistung und damit der Kaliumeliminierung mit daraus resultierender Hyperkaliämie. In der Klinik wird dieses Ereignis sehr viel langsamer eintreten, da die Niere zumeist noch funktionstüchtig ist und das freigewordene Kalium noch eliminiert werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Das schwere Intoxikationsbild des Darmverschlusses läßt sich durch die enteralen Salz- und Wasserverluste allein nicht erklären. Toxische Produkte aus dem Darmlumen erwiesen sich ebenfalls nicht als alleinige Ursache. Die Vermutung, daß lokale Faktoren einen übergeordneten Regulationsmechanismus in Gang setzen, wird durch unsere Untersuchungen beim experimentellen Ileus am Hund bestätigt.

Die vergleichenden Messungen im Blut der A. femoralis und im venösen Abfluß des Darmes ergeben eine lokal verursachte metabolische Acidose, die charakterisiert ist durch eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration, Abnahme des CO_2 -Partialdruckes und Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum. In Beziehung gesetzt zur Zeit, verstärkt sich die Acidose mit Zunahme des Schweregrades des Ileus. Zwischen dem Anstieg von Laktat und negativem Basen-Überschuß besteht eine strenge Korrelation.

Die im venösen Schenkel des Darmes gemessene Acidose ist Ausdruck einer lokalen Hypoxie (WACHSMUTH), bedingt durch die Distension des Darmes und wird ins Zentrum des pathophysiologischen Geschehens beim Darmverschluß gestellt. Der Hinweis auf die durch Hypoxie und Acidose hervorgerufene Katecholaminerhöhung und sympathicotone Umstimmung des Organismus zeigt eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den Beobachtungen von REIFFERSCHIED. Zugleich wird ihre Bedeutung für die Darmperistaltik hervorgehoben. Der von WANGENSTEEN beschriebene sekundäre Schock und eine toxisch bedingte Gefäßinsuffizienz können potenzierende Faktoren im Verlauf des Ileus sein.

Wir konnten in unseren Experimenten eine Parallele zu den guten Ergebnissen der entlastenden Behandlung feststellen. Bei Fistelbildung, mit Abfluß nach außen, traten eine Normalisierung der portalen Serumwerte und eine klinische Besserung ein. Diese Beobachtung unterstreicht die therapeutische Bedeutung der Darmentlastung und bestärkt uns zugleich, die lokale Hypoxie, verursacht durch eine Zirkulationsstörung der Darmwand, als pathophysiologische Grundlage der Ileuskrankheit anzusehen.

Herrn Professor Dr. Hockerts darf ich am Schluß dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates aussprechen.

Ganz besonders danke ich ihm für die Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten und die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. W. Wachsmuth für die Übernahme des Korreferates und für das Entgegenkommen, in der Chirurgischen Klinik die Experimente durchführen zu dürfen.

LITERATURVERZEICHNIS

- ANDERSEN, S.,
K. ENGEL,
K. JØRGENSEN u.
P. ASTRUP:
Ein Mikroverfahren zur Bestimmung
des pH, Kohlendioxyddruckes, Basen-
Überschusses und Standard-Bikarbona-
ten im Kapillarblut.
Radiometer - Sonderdruck T AS 6
- BIEBL, M.:
Die Autointoxikation durch die Phenol-
Indolkörper.
Dt. Z. Chir. 218 (1929) 135 - 231
- BOTTIN, J.:
Die Ursachen des Todes im Gefolge
des hohen Darmverschlusses beim
Versuchstier.
Arch. klin. Chir. 185 (1936) 705 - 719
- DARBY, T. D.:
Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl-
1, 3-propanediol during shock and
catecholamine administration.
Ann. N. Y. Acad. Sci 92 (1961) 674 - 686
- ENDERLEN, E. u.
G. HOTZ:
Über die Resorption des Darmes bei
Ileus und Peritonitis.
Bruns Beitr. klin. Chir. 76 (1911)
806 - 811
- ENDERLEN, E. u.
G. HOTZ:
Über die Resorption bei Ileus und
Peritonitis.
Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 23 (1911)
755 - 864
- GERLACH, E.,
A. FLECKENSTEIN u.
J. JANKE:
Phosphorylierung und aktiver Kationen-
transport.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 1041 -
1045
- HARTWELL, J. A. u.
J. P. HOGUET:
An experimental study of high intestinal
obstruction.
Am. J. M. Sc. Phila. and N. Y. (1912)
357 - 390
- HENNING, H. u.
W. BAUMANN:
Die Krankheiten des Darmes.
Handbuch d. Inn. Med. III/2 (1953) 149

- HÖKFELT, B.,
S. BYGDAMAN u.
J. SEKKENES: Die Beteiligung der Nebenniere am Endotoxinschock. Schock, Pathogenese und Therapie. Springer-Verlag (1962) 169 - 179
- HUCKABEE, W. E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II Exercise and formation of O_2 debt. J. Clin. Invest. 37 (1958) 255 - 263
- HUCKABEE, W. E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III Effects of breathing low O_2 gases. J. Clin. Invest. 37 (1958) 264 - 271
- LANGE, H. u.
H. SPECHT: Über Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel beim experimentell erzeugten Ileus. Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 117 (1926) 87 - 91
- LILLEHEI, R. C.,
J. K. LONGERBEAM u.
J. C. ROSENBERG: Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darmes. Schock, Pathogenese und Therapie. Springer-Verlag (1962) 118 - 143
- NAHAS, G. G.,
W. M. MANGER,
A. MITTELMAN u.
J. E. ULTMAN: The use of 2-amino-2-hydroxymethyl-1, 3-propanediol in the correction of addition acidosis and its effect on sympathoadrenal activity. Ann. N. Y. Acad. Sci 92 (1961) 596 - 616
- NAHAS, G. G.,
J. C. LIGON u.
B. MEHLMAN: Effects of pH changes on O_2 uptake and plasma catecholamine levels in the dog. Am. J. Physiol. 198 (1960) 60 - 66
- REIFFERSCHIED, M.: Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie des Darmverschlusses. Dt. Z. Chir. 273 (1952) 911 - 918
- REIFFERSCHIED, M.: Der Ileusschock und ein Versuch seiner Coupierung im Tierexperiment. Dt. Z. Chir. 279 (1954) 712 - 714
- REIFFERSCHIED, M.: Die heutige Kenntnis der Ileus-Pathophysiologie. Zbl. Chir. 77 (1952) 337 - 338

- REIFFERSCHIED, M. : Die heutige Kenntnis der Ileuspatho-
physiologie.
Bruns Beitr. klin. Chir. 189 (1954)
371 - 381
- REIN, H.,
M. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen.
Springer Verlag 1956
- ROTH, H. W.,
P. SEULBERGER u.
K. BRANDES: Experimentelle Untersuchungen beim
hohen Dünndarmverschluss.
Bruns Beitr. klin. Chir. 154 (1932)
426 - 474
- WACHSMUTH, W. : Pathophysiologie und Klinik des Ileus.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 (1964)
143 - 163
- WANGENSTEEN, O. H. : Intestinal obstruction.
London 1937 u. Springfield 1955
- WANGENSTEEN, O. H. : Einige Überlegungen zur Behandlung
des Darmverschlusses.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308
(1964) 164 - 172
- WOLLHEIM, E. : Gefäßinsuffizienz, Schock, Kollaps und
Minusdekompensation.
Cardiologia (Basel) 20 (1952) 327 - 355
- WOLLHEIM, E. : Die aktive Blutmenge bei Gefäßinsuffi-
zienzen. (einfache olygämische Gefäß-
insuffizienz, Schock, Kollaps, Minus-
Dekompensation)
Klin. Wschr. 33 (1955) 1065 - 1074
- ZIMMERMANN, W. E. : Neuere Erkenntnisse in der Behand-
lung von Schock und Verbrennung.
Wissen und Praxis 32 (1963) 2 - 24

LEBENS LAUF

Am 20. August 1939 wurde ich in Berlin geboren. Im selben Jahre siedelten meine Eltern Hans Eisenbarth und Elfriede, geb. Kirschner nach Österreich über, da mein Vater als Reichsbahnbeamter versetzt worden war.

Nach der Flucht kam ich im September 1945 in Kahl/Main in die Schule. Ein fünftes Volksschuljahr besuchte ich nach einem Umzug in Minden/Westfalen, wo ich 1950 in das Neusprachliche Mädchengymnasium eintrat. Ein Schüleraustauschprogramm ließ mich 1956/57 ein Jahr in den Vereinigten Staaten verbringen.

In Heilbronn am Neckar legte ich 1959 das Abitur ab.

Das Medizinstudium begann ich in Würzburg. Hier legte ich auch die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und die Ärztliche Vorprüfung ab. Zwei klinische Semester führten mich nach Wien. Das übrige klinische Studium absolvierte ich in Würzburg und beschloß es mit dem Medizinischen Staatsexamen im Dezember 1965.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Marie - Luise Eisenbarth

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9